

Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar sitravatinib in combinatie met nivolumab versus docetaxel bij patiënten met gevorderde niet-plaveisel- niet-kleincellige longkanker met ziekteprogressie op of na op platina gebaseerde chemotherapie en checkpointremmer-therapie (SAPPHIRE)

Gepubliceerd: 16-06-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516598-60-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het vergelijken van de algemene overleving (OS) bij patiënten met niet-plaveisel- NSCLC die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54407

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAPPHIRE

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niet-plaveisel niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mirati Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Mirati Therapeutics (the sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Longkanker, Sitravatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Algemene overleving (OS)

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid gekarakteriseerd op type, incidentie, ernst, timing en relatie tot de onderzoeksbehandeling van bijwerkingen, abnormale laboratoriumwaarden en aantal patiënten dat met de onderzoeksbehandeling stopt door een bijwerking.

- Secundaire doeltreffendheidsuitkomstmaten:

- * - Objectieve respons (ORR) zoals gedefinieerd door Response Evaluation

Criteria In Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1).

- * - Duur van respons (DOR);

- * - Klinisch voordeel (CBR);

- * - Progressievrije overleving (PFS); en

- * - Overleving na 1 jaar.

- Bloedplasmaconcentraties van MGCD516.

- Door de patiënt gemelde uitkomsten (PRO*s):
- * - Schaal voor longkankersymptomen (LCSS); en
- * - Vragenlijst Europese Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het combineren van een immunotherapeutisch geprogrammeerde celdood 1-checkpointremmer met een middel dat zowel immunomodulerende als antitumoreigenschappen heeft, kan mogelijk de doeltreffendheid tegen tumoren verhogen die wordt waargenomen bij elk afzonderlijk middel.

Het gebruik van tyrosinekinaseremmers (TKI*s) voor de behandeling van kanker wordt algemeen erkend op basis van een robuuste klinische werkzaamheid verkregen met remmers gericht tegen oncogene tyrosinekinases die goed worden verdragen. Bovendien is voor bepaalde TKI*s aangetoond dat ze de immunogene toestand van tumoren moduleren, tumorperfusie verbeteren door het verlagen van de druk in de tumor en subsets van immuuncellen moduleren, waardoor de frequentie en werking van werkzame immuunelementen wordt verhoogd terwijl het aantal en werking van immunosuppressieve cellen wordt verminderd. Al met al kunnen deze effecten op de tumormicro-omgeving (TME) leiden tot een verbeterde doeltreffendheid wanneer TKI*s worden gecombineerd met checkpointremmers. De TAM (Tyro3, Axl en MERTK) receptortyrosinekinases (RTK*s) worden tot expressie gebracht door specifieke van nature aanwezige subpopulaties van immuuncellen, waaronder macrofagen en dendritische cellen. De TAM-receptoren werken samen om een immunosuppressieve TME te creëren. MERTK onderdrukt de pro-inflammatoire cytokinerespons van M1 macrofagen met betrokkenheid van IL-12, IL-6 en TNF en verbetert de anti-inflammatoire cytokineproductie van M2-macrofagen met betrokkenheid van IL-10, IL-4, TGF β en hepatocytgroefactor (HGF). Bovendien brengen M2-macrofagen checkpointliganden zoals PD-L1, PD-L2, B7- H1 en B7-H2 tot expressie, welke de functie van T-effectorcellen verder remmen. Gegeven het feit dat hostafweer tegen tumoren doorgaans wordt gemedieerd door cytotoxische T-lymfocyten waarvan de activering en stimulering wordt ondersteund door cytokinen van het Th1-type, wordt voorspeld dat de remming van Axl en MERTK een immuunrespons tegen de tumor verbetert. Bovendien worden zowel Axl als MERTK tot expressie gebracht door natural killer-cellen (NK-cellen) en reguleren ze negatief de NK-celactiviteit in de TME als onderdeel van een terugkoppelend reguleringsmechanisme leidend tot een verlaagde antitumoractiviteit van NK-cellen en verhoogde progressie van de tumor en metastase. Op basis van de

immunosuppressieve werking van TAM RTK*s in de TME, kan de remming van Axl en MERTK PD-1/PD-L1-checkpointremming aanvullen om de immuunrespons tegen kanker van de host te ontketen.

De MET (mesenchymale epitheliale transitie) RTK wordt geïmpliceerd bij de modificatie van tumorimmuunresponsen gebaseerd op zijn rol bij zowel het mediëren van een immunosuppressieve TME als diens rol bij het reguleren van de functie van antigeen-presenterende cellen (APC*s). MET wordt tot expressie gebracht door onvolgroeide CD14-positieve monocytten en kan een immunosuppressief fenotype induceren wanneer diens ligand, HGF, wordt uitgescheiden door tumorstroma en mesenchymale stamcellen (MSC*s). Depletie van CD14-positieve monocytten of neutralisatie van HGF-secretie door MSC*s keert de suppressie van T-effectorproliferatie om en activeert een terugkeer naar een Th1-geactiveerd T-cel-fenotype. MSC*s worden eveneens geïmpliceerd bij de expansie van immunosuppressieve van myeloïd afgeleide suppressorcellen (MDSC*s), welke eveneens afhankelijk zijn van de secretie van HGF. APC*s (d.w.z. dendritische cellen) brengen eveneens MET tot expressie en de activering van MET door HGF leidt tot suppressie van de APC-functie inclusie zowel antigeenleverende capaciteit als antigeenafhankelijke T-celresponsen. Daarom kan de remming van MET de antitumorrespons verhogen door de APC-functie te herstellen en MDSC*s in de TME te verminderen of te elimineren.

Remming van de VEGF-receptorfamilie en KIT kunnen de immunoreactiviteit tegen tumoren verder vergroten door depletie van immunosuppressieve cellulaire ondergroepen van de TME, waaronder regulatoire T-cellen (Tregs) en MDSC*s. Tregs brengen VEGFR2 tot expressie en de remming van VEGFR2 met behulp van een specifieke VEGFR2-antistofantagonist of een VEGFR-neutraliserende antistof (maar niet een VEGFR1-antagonist) remde in vitro, in tumordragende muizen en in perifeer bloed van patiënten de proliferatie van Treg-cellen. MDSC*s brengen met name zowel KIT als VEGFR1 tot expressie en de remming van deze RTK*s met behulp van farmacologische of genetische benaderingen heeft in vitro geleid tot de remming van MDSC-levensvatbaarheid en de depletie van deze celpopulatie in muistumormodellen.

Sitravatinib is een spectrumselectieve RTK-remmer die verschillende nauw gerelateerde RTK*s remt, waaronder de TAM familie (Tyro3/Axl/MERTK), VEGFR2, KIT en MET. Gebaseerd op de rol van deze receptoren in belangrijke immuuncelsoorten, wordt van sitravatinib en checkpointremmer-therapie (CIT) verwacht dat ze complementaire effecten hebben bij het activeren van een tumorgerichte immuunrespons.

Nivolumab is een volledig humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonale antistof die bindt aan de PD-1-receptor en selectief diens interactie blokkeert met PD-L1 en PD-L2 door het vrijgeven van PD-1-routegemedieerde remming van de immuunrespons, waaronder de immuunrespons tegen tumoren. Nivolumab is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met gevorderde of metastatische NSCLC met ziekteprogressie tijdens of volgend op platinahoudende chemotherapie.

Terwijl anti-PD-1-/PD-L1-antistoffen, waaronder nivolumab, duurzame responsen produceren bij sommige patiënten met NSCLC en andere kankers, reageert de meerderheid van de patiënten niet op CIT-monopreparaat of vertoont hiermee geen progressie. Het werkingsmechanisme van PD-1-remmers is een intensief onderzoeksgebied geweest en meerdere factoren zijn naar boven gekomen die correleren met weerstand, waaronder zowel factoren die intrinsiek zijn aan tumorcellen als een immuunsuppressieve micro-omgeving van de tumor.

Het combineren van een immunotherapeutische PD-1-/PD-L1-checkpointremmer met een middel dat zowel immunomodulerende als antitumoreigenschappen heeft, kan mogelijk de doeltreffendheid tegen tumoren verhogen die wordt waargenomen bij elk afzonderlijk middel.

Docetaxel is goedgekeurd als monopreparaat chemotherapieoptie voor de behandeling van patiënten met gevorderde NSCLC die eerder zijn behandeld met op platina gebaseerde chemotherapie. Gemiddelde algemene overleving gemeld in gerandomiseerde klinische onderzoeken met docetaxel in de tweedelijsbehandeling varieerde tussen ongeveer 5,7 en 9,5 maanden. Gemiddelde algemene overleving met docetaxel in de derdelijnsbehandeling, post-CIT, wordt niet verwacht significant anders te zijn dan in de tweedelijsbehandeling met gemiddelde algemene overleving van ongeveer 6,8 tot 9,0 maanden gemeld in retrospectieve analyses.

Dit onderzoek vergelijkt de doeltreffendheid van sitravatinib in combinatie met nivolumab ten opzichte van docetaxel bij patiënten met gevorderde niet-plaveisel-NSCLC die eerder radiografische ziekteprogressie hebben ervaren tijdens of na op platina gebaseerde chemotherapie en checkpointremmertherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516598-60-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Het vergelijken van de algemene overleving (OS) bij patiënten met niet-plaveisel- NSCLC die ziekteprogressie hebben ervaren op of na op platina gebaseerde chemotherapie en CIT, behandeld met sitravatinib en nivolumab ten opzichte van docetaxel.

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de veiligheid van sitravatinib in combinatie met nivolumab in de onderzoekspopulatie.
- Het evalueren van de relatieve verdraagbaarheid van sitravatinib en nivolumab vergeleken met docetaxel.
- Het evalueren van de secundaire uitkomstmaten in de onderzoekspopulatie.
- Het evalueren van de farmacokinetiek (PK) van sitravatinib (MGCD516) toegediend in combinatie met nivolumab.

- Het evalueren van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en specifieke symptomen van longkanker in de onderzoekspopulatie.

Verkennde doelstelling:

- Het beoordelen van correlaties tussen tumorimmune biomarkers en genmutaties bij de baseline en behandelingsgerelateerde uitkomsten.
- Het evalueren van doeltreffendheidsuitkomstmaten met gebruik van verkennende ziekteresponscriteria.
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab in combinatie met sitravatinib.

Onderzoeksopzet

Onderzoek 516-005 is een open-label, gerandomiseerd (1:1), multicenter, fase 3-klinisch onderzoek ter beoordeling van de doeltreffendheid en de veiligheid van nivolumab in combinatie met het onderzoeksmiddel sitravatinib vergeleken met docetaxel bij patiënten met gevorderde niet-plaveisel-NSCLC die eerder radiografische ziekteprogressie ervaren hebben op of na op behandeling met CIT, ofwel toegediend in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie of volgend na op platina gebaseerde chemotherapie. De primaire doelstelling is om OS te vergelijken in de twee behandelingsgroepen. Secundaire doelstellingen omvatten evaluatie van veiligheid en verdraagzaamheid, secundaire doeltreffendheidsuitkomstmaten, PK van sitravatinib en door de patiënt gemelde uitkomsten. Correlatieve wetenschappelijke uitkomstmaten omvatten PD-L1-expressie, tumorgenmutaties, nivolumab ADA en ctDNA. De beoordelingsschema's die worden uitgevoerd in het onderzoek staan in tabel 1.

Geschiktheid van de patiënt voor inschrijving in het onderzoek gebaseerd op radiografische ziekteprogressie tijdens of na behandeling met CIT en op platina gebaseerde chemotherapie wordt door de onderzoeksarts beoordeeld. Gegevens ingevoerd in het case report form (CRF) dienen de gegevens van ten minste één radiografische beoordeling voorafgaand aan het optreden van ziekteprogressie tijdens de meest recente CIT-behandeling te bevatten, de datum van de radiografische beoordeling die ziekteprogressie aantoont en de bijzonderheden over orgaansystemen (bijv. long, lever, lymfeklier, bot en/of hersenen) met tumoren die qua omvang toenemen of nieuw zijn.

De randomisatie van de patiënt wordt gestratificeerd op basis van:

1. Eerdere behandelingsregimes in de gevorderde setting (1 versus 2);
2. ECOG-prestatiestatus bij baseline (0 ten opzichte van 1); en
3. Aanwezigheid van hersenenmetastase bij baseline (aanwezigheid ten opzichte van afwezigheid).

Patiënten die gerandomiseerd zijn in de experimentele groep ontvangen behandeling met nivolumab in combinatie met sitravatinib, gegeven in cycli van 28 dagen. Nivolumab wordt via een infuus toegediend, 240 mg gedurende ongeveer 30 minuten om de 2 weken of 480 mg om de 4 weken, naar het oordeel van de

onderzoeksarts. Sitravatinib 120 mg capsules worden eenmaal per dag oraal toegediend (QD).

Patiënten die gerandomiseerd zijn in de vergelijkende groep ontvangen behandeling met docetaxel, gegeven in cycli van 21 dagen. Docetaxel wordt via een intraveneus infuus bij 75 mg/m² gedurende 1 uur toegediend of om de 3 weken volgens de procedures van de instelling. Premedicatie met dexamethason is vereist in overeenstemming met regionale normen.

Ziektebeoordelingen en door patiënt gemelde uitkomstvragenlijsten moeten worden uitgevoerd zoals gepland overeenkomstig de kalender voor de introductie van op bias gebaseerde toxiciteit bij de beoordeling van de doeltreffendheid.

Ziekterespons en progressie volgens RECIST 1.1 als gedocumenteerd door de onderzoeksarts en het CRF is de basis voor patiëntbeheer en ondersteunende statistische analyse van op radiologie gebaseerde onderzoeksuitkomstmaten.

Centrale radiologische beoordeling voor ziekterespons en progressie wordt uitgevoerd. Periodieke en volledige ziektebeoordelingen en verzending van radiografische documentatie naar het centraal radiologisch laboratorium is cruciaal voor de integriteit van dit klinisch onderzoek.

Patiënten zullen de onderzoeksbehandeling krijgen zoals bij randomisatie is toegewezen tot aan ziekteprogressie, onaanvaardbare bijwerkingen, de beslissing van de onderzoeksarts, weigering van patiënt of de dood. Patiënten die klinisch voordeel ervaren naar het oordeel van de onderzoeksarts kunnen doorgaan met de onderzoeksbehandeling na ziekteprogressie zoals gedefinieerd door RECIST 1.1 als de progressie niet snel of symptomatisch is of urgente medische interventie vereist. Patiënten die voortzetting van de onderzoeksbehandeling na door RECIST 1.1 gedefinieerde ziekteprogressie overwegen, dienen een formulier voor geïnformeerde toestemming te krijgen waarin elke beschikbare therapie en potentieel klinisch voordeel waar de patiënt mogelijk afstand van doet door het voortzetten van de onderzoeksbehandeling wordt beschreven en moeten dit formulier ondertekenen. Patiënten die de onderzoeksbehandeling voortzetten na door RECIST 1.1 gedefinieerde ziekteprogressie zullen ziektebeoordeling blijven ondergaan tot de onderzoeksbehandeling wordt stopgezet. Ziektebeoordeling na de behandeling wordt voortgezet tot objectieve ziekteprogressie en PRO-beoordelingen worden voortgezet tot het begin van een volgende antikankertherapie. Er wordt geen crossover voor de alternatieve behandelingstoewijzing in dit onderzoek verschaft.

Een steekproefgrootte van ongeveer 532 patiënten wordt voor dit onderzoek gepland; een totaal van 372 OS-gebeurtenissen is vereist om de veronderstelde HR te detecteren. Het onderzoek past een sequentiële groepsopzet toe met één geplande tussentijdse analyse en een eindanalyse voor de primaire uitkomstmaat van OS.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënt wordt willekeurig ingedeeld (zoals het opgooien van een munt) in ofwel de groep van sitravatinib met nivolumab of de groep van docetaxel. De patiënt heeft een kans van 50% om sitravatinib gecombineerd met nivolumab te krijgen en een kans van 50% om de chemotherapie docetaxel te krijgen. Dit betekent dat 1 op de 2 mensen sitravatinib met nivolumab zal krijgen. De patiënt en de arts worden op de hoogte gesteld bij welke behandeling de patiënt wordt ingedeeld. Sitravatinib wordt als capsules verstrekt. Nivolumab en docetaxel worden met behulp van een intraveneus infuus toegediend (infuus van de vloeibare medicatie direct in de ader). Zie ook protocol Table 1 - Schedule of Assessments.

Inschatting van belasting en risico

Zie Table 1 (Schedule of Assessments) in het protocol, pagina 20-23; en Table 2 (Schedule of PK Sample Collection for Sitravatinib and Triplicate ECG Assessments) in het protocol, pagina 24, voor een gedetailleerd overzicht van de visites, onderzoeken en procedures.

De risico's verbonden met deelname aan het onderzoek zijn beschreven in het informed consent form, hoofdstuk 6 (Mogelijke bijwerkingen en complicatie's).

Contactpersonen

Publiek

Mirati Therapeutics, Inc.

Cray Court 3545
San Diego, California 92121
US

Wetenschappelijk

Mirati Therapeutics, Inc.

Cray Court 3545
San Diego, California 92121
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor inschrijving in het onderzoek.

1. Histologisch of cytologisch bevestigde niet-plaveisel NSCLC met metastatische (stadium IV) of inoperabele, lokaal gevorderde (stadium IIIB/IIIC) ziekte, niet vatbaar voor behandeling met curatieve bedoeling, inclusief gelijktijdige chemotherapy.
2. Ontvangst van ten minste één maar niet meer dan twee eerdere behandelingsregimes in de gevorderde ziektesetting omvattende:
 - Behandeling met een op CIT (d.w.z. anti-PD-1/PD-L1) en op platina gebaseerde chemotherapy, in combinatie of opvolgend (d.w.z. op platina gebaseerde chemotherapy gevolgd door CIT)
 - o Eerdere behandeling kan hebben bestaan uit een onderhoudstherapie met een chemotherapiemiddel (d.w.z. pemetrexed) en/of een CIT
 - Het meest recente behandelingsregime moet hebben bestaan uit een CIT met radiografische ziekteprogressie op of na behandeling, bijvoorbeeld:
 - o 1 voorafgaand behandelingsregime: op platina gebaseerde chemotherapy in combinatie met CIT * radiografische ziekteprogressie of
 - o 2 voorafgaand behandelingsregimes: op platina gebaseerde chemotherapy * ziekteprogressie * CIT * radiografische ziekteprogressie*
- OPMERKING: Op platina gebaseerd adjuvante, neo-adjuvante of definitieve chemobestralingstherapie voor lokaal gevorderde ziekte gevolgd door terugkerende of metastatische ziekte binnen 6 maanden na voltooiing van de chemotherapy kan beschouwd worden als behandeling in de gevorderde ziektesetting.
3. Duur van ten minste 4 maanden (120 dagen) vanaf de eerste dosis van de meest recente CIT tot de radiografische ziekteprogressie.
4. Beschikbaarheid van brondocumenten voor beoordelingen van ziektegeschiedenis waardoor de onderzoeksarts de ziekteprogressie tijdens of na meest recente CIT kan certificeren.
5. Meest recente therapie (bijv. chemotherapy, CIT of bestralingstherapie) stopgezet bij minimaal 2 weken voorafgaand aan de datum van randomisatie;

palliatieve bestralingstherapie van botmetastasen en stereotactische bestraling voor hersenmetastasen is toegestaan als dit wordt stopgezet tenminste 7 dagen voor de datum van randomisatie.

6. Mogelijke deelname om behandeling met docetaxel te ontvangen als de volgende therapielijn indien gerandomiseerd in de vergelijkende groep.

7. Herstel van bijwerkingen van eerdere therapie ten opzichte van baseline of graad 1 (exclusief alopecia).

8. ≥ 18 jaar oud.

9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1.

10. Levensverwachting van minstens 3 maanden.

11. Adequate beenmerg- en orgaanfunctie aangetoond door:

a. Absolute neutrofielentelling $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$).

b. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl niet afhankelijk van transfusieondersteuning.

c. Plaatjestelling $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ (≥ 100.000 per mm^3).

d. Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 1,5 \times$ ULN met alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times$ ULN.

e. Serum bilirubine $\leq 1,0 \times$ ULN.

f. Berekende creatinineklaring ≥ 40 ml/min, met de formule van Cockcroft-Gault.

12. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) of mannen wiens partner een WOCBP is stemmen in om anticonceptie te gebruiken tijdens deelname aan het onderzoek en gedurende een periode van 6 maanden volgend op de beëindiging van de onderzoeksbehandeling.

13. Afgerond geïnformeerd toestemmingsproces, inclusief het ondertekenen van IRB/EC-goedgekeurd formulier voor geïnformeerde toestemming.

14. Bereid en in staat om de klinische onderzoeksinstructies en vereisten na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patie*nten kunnen niet worden ingeschreven voor het onderzoek als ze een van het volgende hebben: 1. Stopzetting van eerdere behandeling met CIT meer dan 90 dagen voor het einde van de datum van randomisatie. 2. Het krijgen van systemische kankertherapie sinds stopzetting van CIT, met uitzondering van onderhoudschemotherapie. 3. Actieve hersenenmetastasen. Patie*nten zijn geschikt als hersenenmetastasen adequaat behandeld zijn en patie*nten neurologisch stabiel zijn (met uitzondering van residuele tekenen of symptomen gerelateerd aan behandeling van het centrale zenuwstelsel (CNS)) gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan randomisatie zonder gebruik van anticonvulsiva en corticosteroiden (of op een stabiele of afnemende dosis van ≤ 10 mg prednison of equivalent per dag zijn). 4. Carcinomateuze meningitis. 5. Bekende voorgeschiedenis van tumoren die positief testen voor EGFR, ROS1, ALK-mutaties of ALK-fusies. 6. Eerdere therapiee*n: a. Niet eerder gespecificeerde immunotherapiee*n, waaronder anti-OX40 en anti-CD137; voorafgaande anti-CTLA-4 is toegestaan. b. Kankertherapie die hetzelfde werkt als sitravatinib (bijv. tyrosinekinaseremmer met een vergelijkbaar doelprofiel of bevacizumab). 7. Bekende toxiciteit voor eerdere checkpointremmerbehandeling: a. $\geq$

graad 3 immuungerelateerde AE gerelateerd aan checkpointremmer. b. Graad 2 immuungerelateerde AE gerelateerd aan checkpointremmer tenzij de AE is opgelost of goed beheerst door het niet geven van de checkpointremmer en/of behandeling met steroïden, met uitzondering van eerdere colitis, myocarditis en pneumonitis die exclusief zijn. c. CNS of oculaire AE van elke graad gerelateerd aan checkpointremmer. OPMERKING: Patiënten met een eerdere endocriene AE mogen inschrijven als zij stabiel gehouden worden met geschikte vervangingstherapie en asymptomatisch zijn. 8. Actieve of eerdere gedocumenteerde auto-immuunziekte: a. Inflammatoire darmziekte (bijv. de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa). b. Voorgeschiedenis van interstitiële longziekte (ILD), geneesmiddel-geïnduceerd ILD, bestralingspneumonitis die steroïdenbehandeling nodig heeft of enig bewijs van klinisch actieve ILD. c. Actieve of eerdere gedocumenteerde auto-immuunziekte in de afgelopen 2 jaar. OPMERKING: Patiënten met diabetes type 1, vitiligo, de ziekte van Graves, residuele hypothyreoïdie ten gevolge van een auto-immuunaandoening die slechts hormoonvervanging vereist of psoriasis die geen systemische behandeling (in de afgelopen 2 jaar) vereist, worden niet uitgesloten. 9. Actieve of eerdere immuungecompromiteerde aandoeningen: a. Huidig of eerder gebruik van immuunsuppressieve medicatie in 28 dagen voorafgaand aan de datum van randomisatie, met uitzondering van topische, oculaire, intranasale en geïnhaleerde corticosteroïden (met minimale systemische absorptie) of systemische corticosteroïden bij fysiologische doses die 10 mg prednison of een equivalent per dag niet mogen overschrijden. Een kort verloop (≤ 3 dagen) van systemische corticosteroïden >10 mg prednison (of equivalent corticosteroïde) per dag voor profylaxe (bijv. contrastmiddelallergie) of voor behandeling van niet-immune aandoeningen (bijv. overgevoeligheidsreactie veroorzaakt door contactallergieën) is toegestaan binnen 28 dagen. b. Bekend acuut of chronisch humaan immunodeficiëntievirus (hiv); enkel centra in Duitsland en Zwitserland: HIV infectie op screening (positieve HIV-test). c. Voorgeschiedenis van primaire immunodeficientie. d. Voorgeschiedenis van allogeen transplantaat. 10. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie op monoklonale antistof of polysorbaat 80. 11. Criterium #11 weggehaald, maar nummering werd aangehouden. 12. Het gebruik van levende vaccins tegen infectieziekte (bijv. varicella) binnen 28 dagen vanaf de datum van randomisatie (opmerking: gedode vaccins (bijv. griep) zijn op elk passend tijdstip voorafgaand of tijdens het onderzoek toegestaan). 13. Bekende acute of chronische hepatitis B of hepatitis C. Patiënten behandeld voor hepatitis C zonder waarneembare virale belasting zijn toegestaan. - centra in Duitsland en Zwitserland (test vereist op screening): positief op hepatitis B oppervlakte antigen (HBsAg) of positief op hepatitis C virus (HCV) antilichamen; i. patiënten met vroeger of genezen hepatitis B virus (HBV) infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B antilichamen (HBcAb) en de afwezigheid van HBsAg) komen enkel in aanmerking als HBV DNA negatief is ii. patiënten die behandeld worden voor hepatitis C zonder detecteerbare virale lading (HCV RNA negatief) worden toegelaten. 14. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een hulpstof van het onderzoeksgeneesmiddel. 15. Voorgeschiedenis van beroerte of transiënte ischemische aanval doorgemaakt binnen 6 voorafgaande maanden. 16. Om het even welk van de volgende hartafwijkingen: a. Instabiele angina pectoris in de 6 voorafgaande maanden. b. Symptomatisch of ongecontroleerd voorkamerfibrilleren in de 6 voorafgaande maanden. c. Congestief hartfalen $\geq$ NYHA klasse 3 in de 6 voorafgaande maanden. d. Verlengd QTc op electrocardiogram > 480 milliseconden. e. Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $< 40\%$. 17. Lopende noodzaak voor behandeling met concomitante medicatie waarvan bekend is dat het QTc veroorzaakt. Met zulke medicatie kan worden gestopt of gewijzigd naar een andere medicatie voorafgaand aan

inschrijving. 18. Oncontroleerbare arterie*le hypertensie (> 150 mm Hg systolisch of > 100 mm Hg diastolisch) bij meerdere observaties ondanks behandeling met standaardzorg. 19. Grote chirurgische ingreep binnen 4 weken vanaf de datum van randomisatie. 20. Voorgeschiedenis van significante haemoptysis of hemorragie binnen 4 weken vanaf de datum van randomisatie. 21. Bekende of vermoedde aanwezigheid van een andere maligniteit die aangezien kan worden als maligniteit onder het onderzoek tijdens beoordelingen van ziekte. 22. Zwangerschap. Voor WOCBP moet een negatieve zwangerschapstest op urine of op serum gedocumenteerd zijn binnen de screeningsperiode voorafgaand aan de datum van randomisatie. 23. Borstvoeding of geplande borstvoeding tijdens het onderzoek of binnen 30 dagen volgend op de laatste dosis van docetaxel of sitravatinib en binnen 5 maanden volgend op de laatste dosis van nivolumab. 24. Elke ernstige aandoening, niet beheerste gelijktijdige aandoening, psychiatrische aandoening, actieve of ongecontroleerde infectie of overige medische aandoening of voorgeschiedenis, inclusief laboratoriumtests die, volgens het oordeel van de onderzoeker een invloed hebben op de de geschiktheid van de patie*nt om gei*nformeerde toestemming te kunnen geven, of deelname van de patie*nt aan dit onderzoek of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan bei*nvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-04-2021
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo

Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sitravatinib
Generieke naam:	Sitravatinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-516598-60-00
EudraCT	EUCTR2019-001043-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03906071
CCMO	NL73350.031.20